Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik
in München
Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. A. Poehlmann

Schwankungen der Reaktionsfähigkeit der Haut von Frauen in Abhängigkeit von menstruellem Zyklus und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

bei der medizinischen Fakultät der bayrischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Weigl

aus Dillingen (Donau)

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

München 1937

Referent: Prof. Dr. C. Moncorps.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548304_0015

Neben dem menstruellen Zyklus und der Schwangerschaft gibt es wohl keinen physiologischen Vorgang im weiblichen Organismus, der einen so weitgehenden Einfluß auf andere Organe und Organsysteme auszuüben imstande ist. Viele der zur Zeit der Menstruation und der Gravidität auftretenden Vorgänge im Gesamtorganismus sind als durchaus physiologisch aufzufassen, trotzdem sie zu einer anderen Phase nicht oder nur in schwächerer Form zum Ausdruck kommen, ja unter Umständen außerhalb derselben direkt charakteristisch für pathologische Zustände sein können.

Bei keinem anderen Organ prägt sich der Einfluß der Genitalfunktion während dieser physiologischen Vorgänge so klar und auffällig aus wie bei der Haut. Daher ist es auch begreiflich, daß Ärzte und Laien den Zusammenhang zwischen Hauterscheinungen und Änderung der Genitalfunktionen schon in den ältesten Zeiten kannten. Aber trotz all der vielen Forschungen und Beobachtungen, die den genaueren Zusammenhang zwischen solchen Hauterscheinungen und den Genitalfunktionen erklären sollten, bewegen wir uns heute immer noch auf dem Gebiet der Hypothese.

Wir nehmen an, daß es das Corpus luteum ist, welches die Veränderungen des Organismus im prämenstruellen bzw. prägraviden Stadium wie auch im Beginn der Schwangerschaft verursacht und wissen, daß zwischen dem Corpus luteum menstruationis und graviditatis keine qualitativen, sondern nur quantitative Unterschiede bestehen. Zum Corpus luteum gesellt sich in der Schwangerschaft die Plazenta, welche die Funktion des Corpus luteum übernimmt und in potenzierter Weise fortsetzt. Den hormonalen Einwirkungen des Corpus luteum und der Plazenta sind auch die mannigfachen Veränderungen zuzuschreiben, welche wir an der Haut menstruierender und gravider Frauen beobachten können. Über die Art der Einwirkung des Hormons bestehen heute noch verschiedene Ansichten. Entweder entstehen diese Veränderungen durch unmittelbares Eingreifen dieser Hormone in den Stoffwechsel und in die Innervation der Haut oder auf dem Umwege über eine vorausgegangene Abänderung der hormonalen Tätigkeit anderer innersekretorischer Organe.

Seit einigen Jahren versucht man durch Beobachtungen der Hautreaktionen bei menstruierenden und graviden Frauen der Frage der Entstehung der Menstruations- und Graviditätsdermatosen näher zu kommen. Folgende Arbeit soll einen kritischen Überblick über die Untersuchungen geben, die zur Erforschung dieses Problems angestellt wurden.

Bevor ich mit dem eigentlichen Thema beginne, halte ich es für angebracht, noch kurz auf die Reaktionen der normalen Haut einzugehen:

Wird die Haut mittels einer Energieform (mechanisch, thermisch, aktinisch, chemisch) gereizt, so treten Veränderungen ein, die individuell verschieden sind. Objektiv kann man feststellen:

1. Erblassen der Haut infolge von Gefäßverengung,
2. Rötung durch Gefäßerweiterung,
3. Quaddelbildung durch Lymphagogie,
4. Gänsehautbildung durch die pilomotorische Reaktion,
5. Veränderungen in der Hautdrüsenfunktion.

Als subjektive Reaktion kommen Sensibilitätsveränderungen in Betracht. Diese Reaktionen haben mit dem C.N.S. nichts zu tun, da sie auch dann auftreten, wenn die Nervenleitung unterbrochen ist.

Diese Hauterscheinungen lassen sich in physiologische und in solche gliedern, welche das physiologische Maß überschreiten. Die Grenze allerdings ist nur schwer scharf zu ziehen.

Streicht man z. B. unter mäßigem Druck über die Haut, so tritt eine Erscheinung auf, die man als Dermographismus bezeichnet und die nach Hecht in 3, jedoch nicht immer nachweisbare Stadien eingeteilt werden:

1. Gänsehaut (Reaktio pilomotorika),
2. a) Erblassen (Dermographia alba, negativer Dermographismus),
   b) Rötung (Dermographia rubra, positiver Dermographismus),
3. Quaddelbildung (Dermographia elevata, Urtikaria factitia).

Die schwächsten wirksamen Reize, z. B. einfache Stichreize, führen nur zu einem Nachblassen (Dermographia alba), das 15—20 Sekunden nach dem Reize einsetzt, in einer halben oder ganzen Minute voll ausgebildet und nach einigen weiteren Minuten wieder verschwunden ist. Wahrscheinlich ein Schrumpfen der kleinen Gefäße durch unmittelbare mechanische Erregung.

Stärkere mechanische Reize führen zum Nachröten (Dermographia rubra). Dies kommt ungefähr in derselben Zeit zur vollen Entwicklung und schwindet dann allmählich. Die als Nachblassung und Nachröten beschriebenen örtlichen Reaktionen sind auf die oberflächlichsten Gefäße beschränkt, betreffen also im wesentlichen die Capillaren des Papillarkörpers mit ihren arteriellen und venösen Schenkeln.

Mit der Erweiterung der kleinen Hautgefäße ist bei stärkeren Reizen, dann bei Personen mit empfindlicher Haut, weiterhin das Auftreten einer Quaddel verbunden. Auch die Quaddel ist hier wie die übrigen Erscheinungen des Dermographismus vom Zentralnervensystem unabhängig. Nach Ebbecke reagieren die für mechanische Reize überempfindlichen Capillaren unter Umständen normal gegenüber Giften, die eine elektive Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen besitzen. Da die kontraktilen Zellen der Hautkapillaren, die sogenannten Rougetzellen, normalerweise auf mechanische Reize von einer gewissen Stärke erschlaffen und lokales Oedem überall an normaler menschlicher Haut durch lange fortgesetzte Reizung

hervorgerufen werden kann, so ist die Urtikaria factitia als eine übermäßig starke Reaktion auf mechanischen Druck aufzufassen. Gildemeister und Scheffler fassen mit Ebbeke die dermographische Quaddel als durch Stoffe hervorgebracht auf, die aus den gedrückten Hautzellen stammen. Diese werden aber nicht erst durch den Reiz gebildet, sondern sie werden durch den Druck aus den Zellen herausgepreßt. Versuche von Lewis zeigten, daß die Erscheinungen der durch Histamin bedingten Quaddel vollständig analog denen der Urtikaria factitia waren (Histamin, ein Bestandteil des Mutterkorns, gehört zur Gruppe der Phenylalkylamine). Auf Grund dieser Untersuchungen kam Lewis zu dem Ergebnis, daß die mechanische Reizung bei Urtikaria factitia eine oder mehrere Substanzen im Gewebe freimacht, die eine gefäßerweiternde Wirkung entfalten und die Gefäßpermeabilität erhöhen, eine Wirkung, die der Histaminquaddel sehr ähnlich ist. Ob das Histamin selbst diese Reaktion veranlaßt, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden. Die Reaktion besteht aus einer lokalen Dilatation der Kapillaren, hierauf erfolgt reflektorisch eine Dilatation der benachbarten Arteriolen, was sich klinisch als roter Hof dokumentiert, gleichzeitig tritt auch eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand auf.

Stahl fand durch Intrakutaninjektion, daß die Stärke der dadurch erzeugten Quaddel eine Funktion des Vagustonus in der Weise sei, daß durch Vagusreizung oder durch Vagussensibilisierung die Quaddelbildung gefördert werde; diese Deutung stützt sich allerdings nur auf die Prüfung der Adrenalinreaktion.

Eine andere Methode, mittels der sich die Beziehung der Haut zum parasympathischen Nervensystem nachweisen läßt, gibt E. F. Müller an. Nach Intrakutaninjektion von Aolan, Kochsalz konnte er einen Leukocytensturz feststellen, der nach Ausschaltung oder Dämpfung der Vaguswirkung durch Atropin oder Adrenalin ausbleibt.

Wir sehen also, daß die durch die verschiedenen Reize bedingten Reaktionsformen der Haut vom C.N.S. unabhängig und daß sie mit größter Wahrscheinlichkeit als eine Funktion des parasympathischen Nervensystems aufzufassen sind.

Stellen wir nun die Ergebnisse der Untersuchungen über die Hautreaktionen an menstruierenden und graviden Frauen den Hautreaktionen normaler Frauen gegenüber, so lassen sich manche Abweichungen feststellen.

Seit langer Zeit ist es bekannt, daß die Haut von Frauen während der Menstruation und Gravidität eine veränderte Hautreaktion auf den geringsten mechanischen Reiz gibt. Untersuchungen über diese veränderte Hautreaktion, vor allem von Freund, haben ergeben, daß die Haut von Frauen in diesen Stadien schon auf den schwächsten mechanischen Reiz mit einem positiven roten Dermographismus reagiert. Streicht man z. B. mit einem Fingernagel oder dergleichen sanft über gewisse Bezirke der Haut einer menstruierenden oder graviden Frau, so entsteht nach Ablauf von mehreren Se-

kunden an der gereizten Partie eine anfangs rosarote Zeichnung, die im weiteren Verlauf an Farbe immer intensiver wird und sich gleichzeitig aus dem Niveau der umgebenden Haut erhebt. Die erhabenen Stellen bleiben rot und wandeln sich nicht in weiße Striemen um, wie dies bei stärkeren Graden von reizbarer Haut ist. Die Rötung hält sich genau an die gestrichenen Stellen. Sie kann bis zu 3 Stunden anhalten. Durchschnittlich erlischt sie nach 10 Minuten. Häufig, aber nicht immer sieht man die rote Zone rechts und links von einer anämischen Linie begrenzt. Je nachdem die Reizung ausgeübt wird, desto verschiedenartiger reagiert die Haut. Ist die Haut maximal gereizt, so ist sie intensiv gerötet und erhaben. Bei minimalem Reiz rosarot gefärbt.

Der Dermographismus bei Graviden läßt sich schon in den ersten Stadien der Schwangerschaft nachweisen und hält die ganze Zeit über in gleicher Weise an. Nach der Geburt verschwindet er wieder. Ebenso findet er sich regelmäßig beim menstruellen Zyklus in der prämenstruellen und menstruellen Phase, aber in geringerem Grade wie bei den Graviden.

Diese Art von Dermographismus ist gewöhnlich nur bei Frauen im geschlechtsreifen Alter vorzufinden. Vor der Pubertät und nach der Menopause ist das Phänomen nicht nachweisbar, wenn nicht bestimmte Dispositionen vorliegen. Prädilektionsstellen sind nach Freund vor allem die Haut der Brust, besonders über dem Sternum, und die des Rückens, besonders zwischen den Schulterblättern.

Diese Veränderung der Reaktionsfähigkeit der Haut im menstruellen Zyklus und in der Schwangerschaft ist auf eine gesteigerte Reizbarkeit der Vasomotoren zurückzuführen.

Wodurch nun diese gesteigerte Reizbarkeit bedingt ist, ist heute noch nicht sicher entschieden. Nach Freund ist es die Eierstockfunktion, also das Corpus-luteum-hormon, das die Reizbarkeit der Vasomotoren steigert. Diese Ansicht erscheint auch als die wahrscheinlichere. Ehrmann dagegen hält diesen Zustand als durch eine Einwirkung toxischer Körper auf die peripheren Nervenapparate der Gefäße und zum Teil vielleicht auf die Durchlässigkeit der Kapillarwand hervorgerufen. Die toxischen Körper kommen aber durch Störungen der Sekretion der Muskeltätigkeit und der Resorption, sowie durch Entzündungen innerer Organe zustande.

Lennartz studierte mit Hilfe eines Hautkapillarmikroskops die Reaktion der Hautkapillaren auf mechanische Reize bei Schwangeren gegenüber Nichtschwangeren.

Er beobachtete zuerst bei Männern und Frauen die Kapillaren an den verschiedensten Körperstellen, um sich ein Bild von Form und Größe der Kapillaren und der Blutströmung zu verschaffen. Es ergaben sich dabei an den einzelnen Körperstellen beträchtliche Unterschiede. An den Fingern und Handrücken beobachtete er dichtgedrängte kleine Kapillargefäßchen. Am Nagelfalz sind die Kapillaren lang ausgezogen von Haarnadel- oder Teppichklopferform. Am Arm und am ganzen Leib bemerkte er nur wenige Kapillargefäße, dafür ein engmaschiges oberflächliches Gefäßnetz.

Für seine Untersuchungen benutzte er den Nagelfalz, da man hier die Kapillaren als mehr oder minder lange Schlangen sieht. Die Schenkel dieser Schlangen sind ungleich, da das Kaliber des venösen Schenkels größer ist als das des arteriellen.

Er sah nun, daß bei Schwangeren sehr häufig Stasen auftreten, während er bei Nichtschwangeren nur selten Stasen bemerkte. In normalen Fällen ist die Strömung durchweg schnell und kontinuierlich. Die Stasen bei Schwangeren nehmen mit dem Herannahen der Geburt sowohl an Zahl wie an Dauer zu. Doch nicht allein die Strömung, auch die Kapillarform und das Kapillarkaliber zeigten deutliche Unterschiede. Während bei Nichtgraviden im allgemeinen kurze Kapillaren mit engem Kaliber vorhanden waren, fand er bei Schwangeren längere Schlingen mit erweitertem venösen Schenkel. Bei Wöchnerinnen waren die Kapillaren noch verlängert, das Kaliber aber schon wieder relativ eng.

Nun stellte er Versuche mit folgenden mechanischen Reizen an. Streichen mit dem Fingernagel oder Nagelspitze, sanft oder kräftig, einmaliges oder wiederholtes Streicheln, Reiben, Drücken, Quetschen. Resultat: Jeder mechanische Reiz wirkt beschleunigend auf die Blutströmung und erweiternd auf die Kapillaren. Am deutlichsten zeigte sich die Wirkung des Reizes bei Schwangeren wegen der hier so häufig auftretenden Stasen. Nach jedem, auch bei geringstem Reize, verschwanden die Stasen für kürzere oder längere Zeit vollständig und auch die Strömung, die bei den Schwangeren meist gekörnt und diskontinuierlich ist, ist nach dem Reize sehr beschleunigt und kontinuierlich. Die Wirkung dauert durchweg 3—4 Minuten an und ist meist nach 8—10 Minuten wieder abgeklungen. Es kommt aber auch eine deutliche Wirkung des Reizes auf längere Zeit vor bei stärkerem Reize.

Das Ergebnis der Untersuchungen von Lennartz glaube ich folgendermaßen zusammenfassen zu können:

Die Blutströmung in den Kapillaren und ihr Lumen wird durch gewisse äußere Reize, z. B. hier durch mechanische, beeinflußt, die man exogene Reitfaktoren nennen kann. Im Gegensatz dazu kann man nach diesen Untersuchungen annehmen, daß die Schwangerschaft als solche als ein endogener Reizfaktor aufzufassen ist. Bei der Anwendung von exogenen Reizen konnte ein Unterschied zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren nicht gefunden werden. Man findet beiderseits eine Beschleunigung der Blutströmung, die bei den Schwangeren nur dadurch mehr in Augenschein tritt, daß sie in diesem Zustand eine langsamere ist und zu Stasen neigt.

Dasselbe Ergebnis liefern auch die Versuche von Kratzenberg, der sich mit der Reaktion der Hautkapillaren bei Schwangeren und Nichtschwangeren auf thermische Reize beschäftigte. Auch von ihm konnte ein wesentlicher Unterschied in der Kapillarströmung nach Applikation der thermischen Reize nicht gefunden werden, da die Verschiebungen nur sehr gering waren.

Eine Schwankung der Hautreaktion finden wir weiter bei aktinischer Reizung. Auch hier verdanken wir die ersten Beobachtungen

wiederum Freund. Er stellte fest, daß die Haut in den physiologischen Wechselperioden des Sexuallebens der Frau, Menses, Gravidität und Laktation gegen Röntgenstrahlen empfindlicher sei als sonst. Auf Grund dieser Beobachtungen von Freund lag nun die Frage nach dem Verhalten des Lichterythems im Ablauf der zyklischen Phasen und der Schwangerschaft nahe. Ausgedehnte Untersuchungen an der gesunden Haut von Schall und Alius haben zu dem Ergebnis geführt, daß das Hauterythem nach Röntgenbestrahlungen am Rumpf sich stärker auswirkt als an den Extremitäten und daß unter gewisser Einschränkung der blonde Typ intensiver reagiert als der brünette.

Die ersten Untersuchungen über das Verhalten des Lichterythems bei Frauen im menstruellen Zyklus und in der Schwangerschaft wurden von Dietrich angestellt. Zur Erzeugung des Hauterythems bediente er sich der Höhensonne (Quecksilberquarzlampe), der die Patientinnen unter Beachtung desselben Abstandes (60 cm), der Bestrahlungsdauer (5 Minuten) und der Stromstärke (155—160 Volt, 2,6—2,8 Ampêre) in der gleichen Weise ausgesetzt wurden. In einer ersten Sitzung wurden je 2—3 Felder an der Brust und am Bauch der einen Körperhälfte, in einer zweiten Sitzung die symmetrisch vorher festgelegten Felder der anderen Seite in derselben Versuchsanordnung in einer anderen zyklischen Phase bestrahlt, der Ablauf von Erythem und Pigmentbildung täglich mehrmals gemessen. Besondere Bedeutung wurde dem Zeitpunkt der ersten auftretenden Rötung, dem Maximum und der eben deutlich werdenden Pigmentierung beigelegt. Zu beachten waren weiter Farbe der Augen und Haare, Beschaffenheit der Haut (natürliche Pigmentierung und Blutfülle).

Von diesem Gesichtspunkt wurden 100 Frauen untersucht, darunter 25 Gravide. In 57 Fällen trat das Erythem nach spätestens 2 Stunden in meßbarer Größe in Erscheinung, während nur in einem Falle ein solches vollkommen vermißt wurde. Dabei handelte es sich um eine seit einem ½ Jahr bestehende Amenorrhoe. In 2 weiteren Fällen von Amenorrhoe waren auffallend niedrige Werte in Erythem- und Pigmentbildung festzustellen. Bei den meisten Fällen erreichte das Erythem nach spätestens 24 Stunden den Höhepunkt, nahm dann an Intensität allmählich ab, vorwiegend kontinuierlich, selten an Zacken, um dann durch die frühestens am 2.—3. Tag einsetzende Pigmentierung verwischt zu werden. Nach 6—7 Tagen war im allgemeinen der makroskopisch nachweisbare Lichteffekt abgeklungen.

Das an der Brust gelegene Bestrahlungsfeld zeigte im allgemeinen eine stärkere Reaktion als die Haut der Bauchregionen.

An 25 Patientinnen wurde das Verhalten des Lichterythems während der Menses beobachtet. Dabei konnten in 21 Fällen Unterschiede in der Hautreaktion nach der Bestrahlung in den einzelnen zyklischen Phasen ermittelt werden.

Das Lichterythem trat prä- und intramenstruell relativ früher in Erscheinung als im Postmenstruum und zeigte eine intensive Reaktion mit steilem Anstieg und längerem Anhalten der Rötung. Besonders deutlich waren diese Schwankungen im Falle 4. Die Men-

struation erfolgte regelmäßig, alle 4 Wochen 6 Tage lang. Die erste Bestrahlung geschah im Intervall, die zweite prämenstruell. Beim prämenstruell entstandenen Lichterythem betrug nach 4 Stunden der Rötungsgrad bereits 16 (im Gegensatz zu 12 beim Erythem im Interwall), hatte nach 8 Stunden den Gipfel (Rötungsgrad 20) erreicht, hielt sich auf diesem 22 Stunden (bei Bestrahlung im Interwall Rötungsgrad 16 nach 26 Stunden während der Dauer von 4 Stunden) und verebbte allmählich. Hieraus darf geschlossen werden, daß die Hautreaktion nach Bestrahlung bei diesem Individuum im prämenstruellen Stadium stärker ausfällt als im Interwall.

Besonders sinnfällig sind die Verschiedenheiten im Ablauf des Lichterythems im post- bzw. prämenstruellen Stadium beim Fall 19. Die erste Bestrahlung der Frau geschah am Tage der Beendigung der Menses, die zweite 10 Tage antemenstruell. Während das postmenstruell erzeugte Erythem das Maximum in seinem Verlauf (Rötungsgrad 18) erst nach 24 Stunden aufweisen konnte, zeigte die Messung des prämenstruellen Erythems denselben Rötungsgrad bereits nach 8 Stunden und eine wesentliche stärkere Reaktion (Rötungsgrad 20) nach 24 Stunden. In diesem Fall reagierte somit die Haut im Postmenstruum wesentlich schwächer und langsamer als prämenstruell. Die gleiche Beziehung ließ sich auch zum post- und intramenstruell entstandenen Lichterythem ermitteln, indem ersteres an Intensität und Zeitdauer geringer ausfiel.

Faßt man die Ergebnisse an dem hier untersuchten Material zusammen, so läßt sich erkennen, daß die Haut an Brust und Bauch im Verhalten des Lichterythems nach Bestrahlung mit Höhensonne Schwankungen aufwies, die den zyklischen Phasen parallel zu laufen scheinen und damit gewisse Ähnlichkeit mit den zyklischen Veränderungen anderer Organe (Uterus, Vaginalschleimhaut) zeigen. Die Reaktion der Haut auf Bestrahlung erreichte bei diesen Fällen das Maximum im Prämenstruum, das Minimum im postmentruellen Stadium, um dann über das Intervall hin eine erneute Steigerung zu erfahren.

Es ist wahrscheinlich, daß bei diesen Fällen diese verschiedene Reaktionsbereitschaft der Haut gegenüber ultravioletten Strahlen mit den die Menstruation beherrschenden Faktoren in ursächlichem Zusammenhang zu bringen ist.

Da die ultravioletten Strahlen in ihrer Wirkung an den Gefäßen angreifen sollen, wäre nach Dietrich die Vorstellung denkbar, daß der Gefäßapparat der Haut in den einzelnen zyklischen Phasen Veränderungen in geringem Maße erfährt, wie sie in weit stärkerem Grade an der Haut der Graviden bekannt sind. (Umformungen des Kapillarsystems usw.). So wäre es dann verständlich, wenn das Lichterythem in einem zyklischen Zustand intensiver ausfällt, in dem schon gleichsam physiologisch die vaskulären Vorgänge gesteigert sind.

Wies somit die Haut in vielen Fällen von Nichtgraviden Verschiedenheiten gegenüber der Einwirkung von ultravioletten Strahlen auf, die offenbar durch eine dem ovariellen Zyklus parallel laufenden veränderlichen Reaktionsfähigkeit der Haut in den einzelnen zykli-

schen Phasen bedingt waren, so wäre wesentlich, auch das Verhalten der Haut im graviden Zustand zu untersuchen. Von 25 Fällen war es bei 23 möglich, deutliche Verschiedenheiten zu ermitteln, indem die Bauchregion eine wesentlich stärkere und länger anhaltende Reizung beim Lichterythem ergab als die Brust, die bei der Agraviden überwiegend das umgekehrte Verhalten ergab. Die Erklärung dürfte sein, daß die Bauchdecken durch die Schwangerschaft stärker in Mitleidenschaft gezogen werden als die übrigen Hautbezirke nicht nur mechanisch durch Dehnung, sondern auch durch die nachweisbaren anatomischen Umbildungen der Bauchdecken. Da die bestrahlten Fälle übereinstimmend die gleichen Werte lieferten, darf zweifellos eine stärkere Reaktionsbereitschaft der Bauchdecke in der Schwangerschaft gegenüber ultravioletten Strahlen angenommen werden, sei es, daß durch eine stärkere Blutfülle der Bauchdecke die Absorptionsmöglichkeit für die Strahlen erhöht oder durch die Verdünnung der Haut eine günstigere Penetration geschaffen wird.

Weitere Versuche, die das Verhalten des Lichterythems in Beziehung zum menstruellen Zyklus und Schwangerschaft bringen sollen, veröffentlicht Ellinger:

Es wurden 13 Personen im Alter von 19—25 Jahren beobachtet. Er ging so vor, daß er möglichst am ersten Tag der Menses bestrahlte und dann 10—14 Tage später am anderen Arm die Prüfung der Lichtempfindlichkeit wiederholte. Es handelte sich um Personen, deren Lichtempfindlichkeit schon mehrere Monate lang beobachtet wurde. Bei einigen konnten die Verhältnisse während mehrerer Menstruationen verfolgt werden.

Bei 21 Menstruationen, die er an den 13 Frauen beobachten konnte, fand er:

12mal eine Steigerung der Lichtempfindlichkeit,
7mal keine Änderung der Lichtempfindlichkeit,
2mal eine geringere Lichtempfindlichkeit während der Menses.

Diese Befunde scheinen also die Resultate von Dietrich zu bestätigen, daß in der Regel während der Menses eine Lichtempfindlichkeitssteigerung vorliegt.

Bei den Untersuchungen an der schwangeren Frau hat Ellinger ebenso wie Dietrich eine Veränderung der Lichtempfindlichkeit gefunden. Er stellte bei 17 Frauen im Alter von 20—40 Jahren im dritten bis neunten Schwangerschaftsmonat überall eine Steigerung der Lichtempfindlichkeit fest.

Unabhängig von diesen Versuchen beschäftigten sich auch Guthmann und Nagel mit der Frage, inwieweit der Ablauf des menstruellen Zyklus von Einfluß auf die Intensität des durch die ultravioletten Strahlen einer künstlichen Höhensonne erzeugten Lichterythems der Haut ist. Es wurden insgesamt an 41 Patientinnen im Alter von 18—30 Jahren Beobachtungen vorgenommen und zwar zur Zeit der Menstruation an verschiedenen Tagen und außerdem noch an mehreren Tagen des Zyklus.

Sie stellten eine Zunahme der Intensität des Lichterythems in den letzten 7 Tagen vor der Menstruation und am ersten Tage der

Menstruation in 21 Fällen (51 2 %) fest. Diese Ergebnisse decken sich mit den von den beiden anderen Autoren veröffentlichten.

Bei dem Studium der Sensibilität während der Menstruation konnte erstmalig festgestellt werden, daß in 33 Fällen ein deutliches Absinken ziemlich weit unter den intermenstruellen Wert eintritt. Guthmann und Nagel weisen nun daraufhin, daß dieser prämenstruelle Anstieg und intra- bz. postmenstruelle Abfall mit den Veränderungen des kationalen Ionengehaltes (Ca, K, Fe) im Blute zeitlich zusammenfällt. Sie nehmen mit Sicherheit an, daß die ionalen und innersekretorischen Veränderungen zur Zeit der Menstruation auch auf die Lichtempfindlichkeit der Haut, zunächst im Sinne einer Steigerung der Empfindlichkeit, in der 2. Hälfte im Sinne einer Senkung auftreten.

Auch die prämenstruell bzw. zu Beginn der Menstruation auftretenden Menstruationsdermatosen, wie Herpes, Urtikaria und Akne scheinen mit diesen Veränderungen im Zusammenhang zu stehen.

Postmenstruell wurde im Durchschnitt ein mehrtägiges Bestehenbleiben der in der 2. Hälfte der Menstruation eingetretenen Sensibilitätserniedrigung gefunden, während im Intervall sich ein einheitliches Verhalten nicht nachweisen ließ.

Eine genaue und sichere Methode, die Schwankungen der Hautreaktion im menstruellen Zyklus und in der Schwangerschaft nachzuweisen, ist die Reizung der Haut mittels pharmako-dynamisch wirksamer Körper.

Die ersten pharmako-dynamischen Reizproben an der normalen und gesunden Haut stellten Groer und Hecht an. Sie injizierten intrakutan verschiedene pharmako-dynamische wirksame Körper in passender Verdünnung zuerst in die Haut der Tiere und dann in die des Menschen und beobachteten die simultanen Effekte dieser Injektionen. Es zeigte sich, daß auf diese Weise

1. Gefäßkonstriktion.
2. Gefäßdilatation,
3. lymphagoge Wirkung

in der Haut örtlich erzeugt werden kann. Im ersten Fall haben wir es mit einer Erblassung der Haut zu tun, im zweiten handelt es sich um eine lokale Rötung der Haut an der Injektionsstelle und im dritten um die Ausbildung einer echten juckenden Urtikaria.

Zu den Körpern, die intrakutan eingespritzt Vasokonstriktion hervorrufen, gehören in erster Linie das Adrenalin, dann die Hypophysenextrakte, das Tyramin, ferner die nahen Verwandten des Adrenalins, die Aminoacetobrenzkatechine, die Pigmentmuttersubstanz (Dioxyphenylalanin). Um die Erblassung herum, die sofort oder bald nach der Injektion innerhalb der Injektionsquaddel auftritt und sich dann über dieselbe hinaus bei stärkeren Konzentrationen des Mittels strahlenförmig verbreitet, bildet sich ein hyperämischer Hof aus.

Für die Erzeugung einer lokalen Vasodilatation haben sich das Coffein und seine Salze (Coffeinum natriosalicylikum und Coffeinum natriobenzoikum) als geeignet erwiesen. So entsteht nach intrakutaner Coffeininjektion in einer Verdünnung von 1 ‰ bis 1 Prozent ein roter Fleck mit zentraler Blutung ins Gewebe und in den Stichkanal; die Umgebung ist meist deutlich anämisch.

Die lymphagoge Wirkung wird durch fast sämtliche Alkaloide (Morphin, Atropin) hervorgerufen, dann auch durch andere körperfremde Substanzen (Organextrakte, Histamin, manche Salze). Es ist dies ein Beweis, daß wir es hier mit einer unspezifischen Wirkung zu tun haben, die von der chemischen und pharmakodynamischen Konstitution der betreffenden Körper unabhängig ist. So summieren sich z. B. die sonst pharmakologischen Antagonisten, wie Morphin und Atropin, auch Pilokarpin in ihrer lymphagogen Wirkung. Von den Alkaloiden ruft wohl das Morphium die intensivste Wirkung hervor. Die Morphinquaddel juckt stark, aus dem Stichkanal tritt oft ein Tröpfchen Serum heraus, das weggewischt sich immer wieder erneuert.

Alle diese 3 Reaktionen sind dadurch ausgezeichnet, daß sie bei verschiedenen Individuen mit enorm verschiedener Intensität ausfallen. Zur Beurteilung werden 3 Kriterien benützt.

1. Die Konzentration des angewandten Mittels. Die überempfindlichen Menschen reagieren oft auf geradezu erstaunlich kleine Mengen der betreffenden Körper (z. B. 0,1 ccm einer Morphinlösung 1:1 Milliarde).
2. Die Ausdehnung des Effektes in mm gemessen.
3. Das zeitliche Verhalten.

Von besonderem Interesse sind die Kombinationswirkungen verschieden wirkender Körper. Adrenalin und Coffein interferieren in ihrer Wirkung, wenn sie gleichzeitig eingespritzt werden (rotes Zentrum, blauer Hof). Adrenalin und Lymphagoga wirken antagonistisch.

Mittels solcher pharmakodynamischer Reizproben versuchten Heilig und Hoff den Ausfall der Hautreaktionen bei Frauen in Beziehung zur Ovarialfunktion zu bringen. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß der Ausfall der pharmakodynamischen Hautprüfung beim gesunden, geschlechtsreifen Weibe von der Stellung des Untersuchungstages im Menstruationszyklus abhängig ist. Die pharmakodynamischen Untersuchungen wurden bei klinisch vollkommen gesunden, zwischen dem 20. und 35. Lebensjahre stehenden Frauen, die regelmäßig menstruierten, meist im Abstand von einigen Tagen mit 0,1 ccm Adrenalin 1:100 Millionen, 0,1 ccm Coffein natr. benz. 2 % und 5 %, sowie mit Morphium hydrochlor. 1:100 Millionen durchgeführt. Die intrakutanen Injektionen wurden an der Volarfläche des Unterarmes ausgeführt, derart, daß niemals an der gleichen Stelle zweimal injiziert wurde, sondern Bezirke von ca. 3 cm Durchmesser um jede Injektionsstelle freiblieben. Dadurch wurde es vermieden, daß eine durch die frühere Injektion geänderte Reaktivität das Resultat trübe.

Bei den Untersuchungen ergab sich während der Menstruation ein entgegengesetztes Verhalten der Adrenalin- und Morphiumreaktion. Während nämlich die Adrenalinquaddel vom Intermenstruum gegen den Menstruationsbeginn hin immer kleiner wurde, um kurz vor Beginn der Blutung ganz zu verschwinden und erst gegen Ende oder knapp nach Aufhören der Menstruation wieder aufzutreten, wird die Morphiumquaddel vom Zeitpunkt der Ovulation bis zum Beginn der Menstruation immer größer und erreicht ihr Maximum während der menstruellen Blutung.

Die Coffeinreaktionen ließen keinen sicheren Zusammenhang zwischen Stärke der Reaktion und Beziehung des Untersuchungstages zur Menstruation erkennen.

Zur Deutung des Fehlens der Adrenalinhautreaktion während der Menstruation können die Arbeiten von Christofoletti, Adler und Spickele herangezogen werden, die übereinstimmend gezeigt haben, daß bei Unterfunktion oder Ausfall der Ovarien eine Tonussteigerung im Adrenalinsystem zu beobachten ist, während umgekehrt normale oder gesteigerte Ovarialfunktion mit erhöhtem Vagustonus einhergeht. In jüngster Zeit fand die Anschauung, daß das Ovarium den Sympathikus dämpfe, eine Stütze durch die Mitteilung von Finkelstein, daß die nach Adrenalininjektion auftretende Blutdrucksteigerung durch Vorbehandlung mit Ovoglandol, ebenso mit Luteoglandol aufgehoben werden könne.

Nun ist eben die Menstruation nicht ohne weiteres mit einer Hyperfunktion des Ovars gleichzusetzen, so daß selbst, wenn man eine durch die Ovarialfunktion erfolgende Vagotonisierung als sicher annimmt, die Steigerung der parasympathischen Ansprechbarkeit während der Menstruation erst bewiesen werden muß. Das ist auch tatsächlich durch Marian Franke geschehen, der zeigen konnte, daß bei einem größten Teil der untersuchten Fälle die normale Blutdrucksteigerung und Glykosurie auf Adrenalin während der Menses ausbleibt, während die den Vagus erregenden Pharmaka zu dieser Zeit stärker wirken.

Die Ursachen dieser menstruellen Vagotonie dürften nach Ansicht der Autoren in der von Sieburg und Patschke beschriebenen Menstruations-Cholinämie einerseits zu suchen sein, während andererseits Ionenverschiebungen in Betracht kämen. Letztere hat Kylin als Blutkalkvermehrung während der Menses nachgewiesen.

Auf die Prüfung des von E. F. Müller angegebenen Leukocytensturzes nach Intrakutaninjektion von 3 mal 0,1 ccm Aolan ergab sich, daß der Vagustonus während der Menstruation erhöht ist; denn der Leukocytenabfall nach Anlegung von 3 Aolanquaddeln war in allen daraufhin untersuchten Fällen während der ersten beiden Tage der Menstruation wesentlich stärker als im Intermenstruum.

Die regelmäßige Zunahme der Morphiumreaktion vom Intermenstruum zum Menstruationsbeginn ist wahrscheinlich auch durch Erhöhung des Vagustonus bedingt. Sie kommt wie die Urtikariaquaddel durch lymphagoge Einflüsse zustande und leitet sich wohl

ebenfalls aus der dem vermehrten Blut-Ca entsprechenden Gewebskalkverminderung und der ihr koordinierten Vaguserregung ab.

Ein ähnliches Resultat ergeben auch die Untersuchungen von Kroiček und Lebedev. Sie wandten bei ihren Untersuchungen intrakutane Adrenalininjektionen (je 0,1 ccm in physiologischer Kochsalzlösung 1:100 Millionen) an und auch die gleiche Dosis Morphium in einer Konzentration von 1:100 Millionen. Während eines Zyklus wurden die Reaktionen 3mal angestellt, und zwar 7 Tage vor den Menses, am 1. und 2. Tag der Monatsblutung und 7 Tage nach der Menstruation.

Zur Zeit der Menstruation prävaliert die lymphagogische Morphiumreaktion in den meisten Fällen stark gegenüber der gefäßerregenden Reaktion. Die lymphagogische Reaktion steigt von der Periode des Diöstrum bis zum Oestrum an, während derselben Zeit wird die gefäßerregende Adrenalinreaktion schwächer.

Über eine veränderte Reaktivität schwangerer Frauen auf Quaddel- und Hautblasenreize unter bestimmten experimentellen Bedingungen berichtet Antonio Merlino:

Er beobachtete das Verhalten der Haut schwangerer Frauen im 9. Monat Reizen gegenüber, die Hautblasen und Quaddelreaktionen hervorrufen, indem er 2—3 Zehntel Harnstoff zu 6 % und Histamin zu $^{11}/_{1000}$ einspritzte. Außerdem spritzte er den Schwangeren Adrenalin, Acetylcholin und Pilokarpin ein und prüfte dann neuerdings die Hautreaktionen. Die Resultate bei den 30 beobachteten Frauen waren folgende:

Die Haut der Schwangeren weist eine gesteigerte Reaktivität den Quaddelreizen gegenüber auf. Dagegen hat sie wenig Eignung zur Hautblasenbildung im Vergleich zur vorangehenden erhöhten Quaddelreaktivität, die fähig ist, eine abschwächende Wirkung, besonders einer schnellen Verdünnung der Hautblasenreaktionen herbeizuführen. Die Injektionen pharmako-dynamischer Substanzen haben hier unbedeutende Veränderungen gezeigt.

Weitere Versuche zur Feststellung der Hautreaktion während der Schwangerschaft stellte Wisłànski an. Er bediente sich intrakutaner Einspritzungen von einigen chemischen Mitteln (1 %ige Lösungen von Chinin, Formalin, Sublimat und in einer 2. Gruppe isotonischer Lösungen von Na, Ca, Mg, K). Diese Untersuchungen ergaben, daß die Schwangerschaft lediglich einen quantitativen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der Haut ausüben kann. Die Haut der Schwangeren reagiert im großen und ganzen schneller und stärker auf jegliche Reize. Hauterscheinungen, die auch bei nichtgraviden Personen nicht auftreten könnten, hat man nicht festgestellt. Gewisse Ähnlichkeit in der Reaktion zeigte sich zwischen Schwangeren und besonders reizbaren (Idiosynkrasie) Personen außerhalb der Gravidität.

Als Ergänzung zu diesen letzten Untersuchungen möchte ich noch kurz die Versuche von Reznicek erwähnen. Ihm gelang es durch Injektion verschiedener chemischer Mittel, wie Atropin, Pitruitin und

besonders Adrenalin den Dermographismus beim menstruellen Zyklus und der Schwangerschaft deutlich zu beeinflussen. Etwa 8 Minuten nach der Injektion von Adrenalin erzeugte die mechanische Reizung, Quaddelleisten, die bei den Kranken sonst niemals zur Beobachtung gelangt waren. Etwa 1 Stunde nach der Injektion waren die Leisten wieder weiß.

Schwankungen der Hautreaktionen im menstruellen Zyklus und in der Schwangerschaft wurden auch mittels unspezifischer Hautreaktionen festgestellt.

Seit langem ist die gegenseitige Abhängigkeit von Haut und Drüsen mit innerer Sekretion bekannt. Aber im Einzelfall war es nicht immer möglich, sich eine exakte Vorstellung von diesen Beziehungen zu schaffen. Diese Frage suchte vor allem Gans durch Impfversuche mit wäßrigen bzw. alkoholischen Extrakten dieser innersekretorischen Drüsen zu klären und zwar durch Impfung in die Haut der an derartigen Krankheiten Leidenden.

Für die Bewertung der Hautreaktion wurde die auftretende Entzündung in eine erythematöse und infiltrative Komponente eingeteilt. Das Ergebnis der Impfung war eine Quaddel, die sofort nach der Injektion in den meisten Fällen eine weiße Farbe zeigte und im Verlauf der nächsten Stunden einem mehr oder minder intensiven Erythem Platz machte. Die Impfpapel war in der Intensität des Erythems sowohl, als auch der Infiltration, sowie deren Dauer verschieden stark.

Um zuerst einen Überblick über den allgemeinen Reaktionsablauf zu gewinnen, impfte er eine Reihe hautgesunder Männer und Frauen mit wäßrigen Organextrakten. Das Impfergebnis war, daß zunächst einmal deutliche Reaktion nach 6 und 24 Stunden bei Frauen viel häufiger auftritt wie bei Männern. Nach 48 bzw. 72 und 96 Stunden tritt eine Abänderung des Reaktionsverlaufes ein, indem nunmehr die Zahl der noch deutlichen, sowie auch besonders der schwachen Reaktionen bei Männern die bei Frauen zum Teil erheblich übertrifft.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wäßrige Organextrakte aus Drüsen mit innerer Sekretion nach intrakutaner Impfung bei hautgesunden Männern meistens zunächst eine zwar schwächere, aber länger andauernde Impfreaktion hervorrufen als bei hautgesunden Frauen.

Dabei ließen sich auch noch gewisse Unterschiede feststellen. Vor allem im Verhalten der einzelnen Organextrakte, indem der Gegensatz des männlichen zum weiblichen Reaktionsverlauf am stärksten bei Nebennierenextrakten ausgesprochen war.

Unterschiede im Reaktionsverlauf bei den alkoholischen Extrakten wurden nicht beobachtet. Es ließ sich lediglich feststellen, daß sie viel schneller wie die wäßrigen Extrakte bereits nach 24, spätestens nach 48 Stunden bei Männern sowohl wie bei Frauen abgeklungen waren.

Bei diesen Untersuchungen fand Gans weiter in der Gruppe der Frauen Unterschiede im Intensitätsgrad, die er mit dem menstruellen Zyklus in Beziehung brachte. So war eine Frau aufgefallen, bei der ein nach 48 Stunden nahezu abgeklungenes Erythem zwei Tage später wieder stärker hervorgetreten war. Als einzige Ursache hierfür ließ sich ein Zusammenhang mit den Menses annehmen. Während nämlich bei den anderen Frauen, die kein Aufflackern der Reaktion gezeigt hatten, die Menses 8—14 Tage zurücklagen, hatte dieser Fall drei Wochen vor der Impfung das letzte Mal menstruiert und zeigte das Aufflackern der Reaktion 4 Tage nach der Impfung, also 3 Tage vor Wiederbeginn der Menses. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen zeigte sich dieses eigenartige Phänomen noch bei einer weiteren Reihe von geimpften Frauen, jedoch nicht bei allen daraufhin untersuchten Frauen.

Diese Verstärkung der Hautreaktion kurz vor den Menses veranlaßte Gans bei einer Reihe von Graviden den Ablauf der Hautimpfungen zu untersuchen. Es wurden nur Gravide in den letzten Wochen vor dem Partus untersucht. Es ergab sich daraus im Vergleich mit der männlichen und weiblichen Reaktionsform, daß die Graviden bei weitem am schwächsten reagieren, wenn auch der Reaktionsabfall etwas langsamer erfolgt wie bei den nichtgraviden Frauen.

Die Erscheinung, daß bei hautgesunden Menschen die Haut eines Mannes eine andere Reaktionsfähigkeit erkennen läßt als die der Frau und diese sich wieder unterscheidet von der Graviden, kann nur dadurch erklärt werden, daß Unterschiede in der Funktion des Testobjektes, d. h. der Haut bestehen. Für den Reaktionsausfall spielen bei gleichbleibendem Reagenz zwei Dinge eine Rolle.

1. Das Verhalten der Gewebe.
2. Das Verhalten der Körperflüssigkeit.

Gans hielt es für weniger wahrscheinlich, daß die Reaktionsfähigkeit durch einen verschiedenen Zustand der Gewebszellen als solche bedingt sein könnte, sondern er glaubte in den Veränderungen der Körperflüssigkeiten die Voraussetzungen zu suchen, welche den Reaktionsablauf in der Haut zu beeinflussen in der Lage sind.

Um nachzuweisen, ob die Veränderung der Hautreaktion tatsächlich auf dem Verhalten der Körperflüssigkeit beruht, impfte er jetzt Organextrakte mit Blutplasma. Bestimmte Extraktmengen wurden mit gleichem Volumen Blutplasma versetzt, das unter Natriumzitrat aufgefangen worden war. (1 Teil 2 % Natriumzitrat mit 9 Teilen Blut.) Das Gemenge blieb ein paar Tage bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann zur Impfung benutzt.

Bei Männern ergab in mehreren Versuchsreihen ein derartiges Gemenge gleicher Teile Plasmas mit Organextrakt keine wesentliche Beeinflussung der Erythembildung und deren Dauer, vielleicht war diese etwas verlängert und die Rötung etwas stärker. Die Infiltratbildung hingegen war deutlich, wenn auch nur wenig abgeschwächt. Ganz entsprechende Ergebnisse hatten Versuche mit einem Gemenge Organextrakt + Gravidenplasma.

Bei Mädchen und nichtgraviden Frauen war die Abänderung im Reaktionsverlauf im wesentlichen ähnlich der bei Männern vorstehend geschilderten, wenn auch der für die weibliche Haut charakteristische Verlauf, wie er bei den ersten Untersuchungen festgestellt wurde, sich deutlich bemerkbar machte. Die Erythembildung war andeutungsweise verstärkt, ging aber schneller zurück.

Bei graviden Frauen war die Abweichung von dem ihnen eigentlich normalen Verlauf der Reaktion am stärksten ausgesprochen. Organextrakt + weibliches Plasmagemenge ergab eine ausgesprochene Verstärkung des Erythems, das erheblich länger bestand als die Norm. Das Infiltrat war größer und blieb ebenfalls länger bestehen. Gravidenplasma + Organextrakte wirkten ganz entsprechend, ebenfalls ausgesprochene Verstärkung und Verlängerung des Erythems, stärker und länger andauerndes Infiltrat. Dieser merkwürdige Unterschied in der Wirkung von Plasma und Organextraktgemenge bei Graviden veranlaßte Gans, die entsprechende Untersuchung nunmehr auch mit Gravidenserumzusatz anzustellen. Durch Zusatz von Gravidenserum zum Organextrakt wurde bei Männern die Erythembildung in ihrer Intensität deutlich abgeschwächt, die Infiltratbildung deutlich schwächer und schneller abklingend.

Bei Frauen war die Erythembildung bei Organextrakt und Gravidenserumgemisch im Gegensatz zu der Abschwächung bei Männern etwas verstärkt. Das Verhalten des Infiltrates entsprach auch hier dem männlichen.

Bei graviden Frauen fand sich im Gegensatz hierzu doch eine Abänderung im Sinne der Verstärkung der normalen Reaktion. Es entwickelte sich das Erythem jedesmal sehr stark, blieb sehr viel länger bestehen und auch das Infiltrat war sowohl nach Größe als nach Dauer hier am meisten gesteigert.

Eine Übersicht über die Wirkung von Gravidenserum zeigt, daß bei Impfung mit Organextrakt und Gravidenserum bei den Graviden eine Reaktion auftritt, die sowohl bezüglich der Intensität als auch der Dauer des Erythems sowie der Infiltration die Reaktion bei Frauen und erst recht bei Männern erheblich übertrifft.

Neben dem Schwangerenserum untersuchte Gans auch die Wirkung des männlichen und weiblichen Serums. Die Untersuchungen beziehen sich auf 24 Mädchen bzw. Frauen und 24 Gravide.

Bei hautgesunden Mädchen und nicht graviden Frauen bewirkte der Zusatz von männlichem Serum zum Organextrakt eine Verstärkung des Erythems, dessen Dauer allerdings gegenüber der Norm nicht verändert war. Hingegen war die Infiltratbildung stark gehemmt und schneller abklingend als lediglich bei Organextraktimpfung. Organextrakt und weibliches Serum wirkte genau im gleichen Sinne: Erythembildung verstärkt, in der Dauer nicht verändert, Infiltration stark gehemmt und schnell schwindend.

Bei Graviden wurde im Gegensatz zu den vorigen Feststellungen durch Organextrakt und männliches Serum die Erythembildung erheblich abgeschwächt, sein Bestand sehr verkürzt. Die In-

filtration wurde aber hier nahezu absolut gehemmt. Durch Zusatz von weiblichem Serum zum Organextrakt hingegen wurde die Erythembildung nicht wesentlich beeinflußt, das Bestehen vielleicht in seiner Dauer etwas verkürzt. Die Infiltratbildung ist etwas gehemmt, wenn auch nicht so stark wie bei Zusatz von männlichem Serum.

Das Gesamtergebnis der Reaktion von Organextrakten und Plasma bzw. Serumgemisch läßt sich dahin zusammenfassen, daß ganz allgemein bei Männern und nichtgraviden Frauen Plasmazusatz wie Serumzusatz eine Abschwächung der Infiltratbildung ergibt, und zwar ist diese Abschwächung bei Serumzusatz stärker wie bei Zusatz von Blutplasma. Im Gegensatz hierzu bewirkt bei Graviden Zusatz von Gravidenserum bzw. Gravidenplasma keine Abschwächung, sondern eine erhebliche Verstärkung der Reaktion.

Über die Ursache dieser Reaktionsunterschiede ist noch keine restlose Klärung vorhanden. Nach Gans handelt es sich hier nicht um Hautreaktionen im engeren Sinne, sondern er faßt diese Vorgänge als humorale Reaktionen auf, bei denen die Haut als Testobjekt dient. Daß die Reaktionsunterschiede nicht durch das spezifische Verhalten des einen oder anderen Organextraktes bedingt sind, zeigt der im Grunde gleichartig verlaufende Unterschied im Impfergebnis bei allen angewandten Extrakten. Gans glaubt für die Reaktionsunterschiede in den Untersuchungen von Sachs und Öttingen einen Anhaltspunkt zu finden, nach denen die Labilität des Blutplasmas in der Gravidität eine besonders große ist.

Weiter beschäftigte sich dann Fromme mit dieser Art von Reaktionen. Durch die Versuche von Dungern und Hirschfeld*), und dann von Schenk**) darauf aufmerksam gemacht, untersuchte er die Reaktionsfähigkeit der Haut von Schwangeren auf artfremdes Serum.

Rinderserum wurde Schwangeren in einer Dosis von 0,2 ccm subkutan in irgendeine Stelle des Körpers injiziert. Gewöhnlich wurde der Oberschenkel genommen. Fromme fand nun daß bei Schwangeren in der 20.—32. Woche der Gravidität nur in 21,6 % der Fälle eine stärkere Reaktion an der Injektionsstelle vorhanden war, eine Reaktion, die sich daran zeigte, daß schon nach 4—5 Stunden die Injektionsstelle dick ödematös anzuschwellen pflegte, daß ein Erythem auftritt und daß dieses Phänomen sich tagelang erhalten kann. Die Reaktion nahm an Stärke zu, je mehr die Schwangerschaft fortschritt. Wurden Schwangere in der 33.—36. Woche der Gravidität mit derselben Dosis injiziert, so bekam man schon in 78,6 % der Fälle starke Reaktionen und auf Injektionen in der 36.—40. Woche hin war die starke Reaktion ebenfalls in 75,8 % vorhanden. Weiter injizierte Fromme Wöchnerinnen ebenfalls mit einer Dosis von 0,2 ccm Rinder-

*) Gravide Tiere reagieren auf die subkutane Injektion von artfremdem und artgleichem Hodengewebe stärker als Männchen und nicht trächtige Weibchen.

**) Schenk konnte bei Zusatz von Serum zum Hoden bezw. Ovarialgewebe eine gesteigerte Reaktion nur bei trächtigen Tieren feststellen.

serum. Die Reaktion war aber schon am ersten Tag nach der Geburt so schwach, wie sie bei Schwangeren in der 20.—32. Woche zu sein pflegte. Er bekam nur noch in 28 % der Fälle eine starke Reaktion, in 72 % der Fälle eine negative Reaktion. Dieses letzte Resultat stimmte mit dem bei den Personen überein, die überhaupt nicht schwanger waren.

In allen diesen Fällen handelte es sich um die erstmalige Injektion von 0,2 ccm Rinderserum. Fromme glaubt, daß es sich hier um eine gewisse Überempfindlichkeit gegen Rinderserum in den letzten 8 Wochen der Schwangerschaft handelt.

Über die Ursache dieser Überempfindlichkeit bei Frauen während der Schwangerschaft herrschen noch die verschiedensten Ansichten. So behauptet Krusius, daß sehr häufig bei Störungen im Darmkanal das Eiweiß nicht weitgehend genug abgebaut wird und daß es zur Resorption allerdings minimaler Mengen von nativem Eiweiß kommt. Diese geringen Mengen genügen, das Individuum umzustimmen, so daß es später bei der parenteralen Zweiteinführung von diesem Eiweiß spezfisch überempfindlich sein kann.

Eine weitere Erklärung über die Überempfindlichkeit gibt Hirschberg. Nach seiner Ansicht stammt das Eiweiß, das die Überempfindlichkeit während der Schwangerschaft bedingt, aus dem Anteil, den das Spermatozoon an der Eibildung hat. So haben Untersuchungen gezeigt, daß das Spermaeiweiß bei der Reinjektion am giftigsten von allen Organeiweißsubstanzen wirkt. Somit scheint es auch möglich, daß die bei Schwangeren beobachteten Störungen wie Hyperemesis, Urtikaria auf diese Resorption des nicht körpereigenen Eiweißes zurückzuführen ist.

Nachdem Abderhalden mit Sicherheit bewiesen hat, daß im Organismus der schwangeren Frau artfremdes Eiweiß kreist, gegen das der Körper Abwehrfermente mobil macht, versuchte Engelhorn und Wintz diese fraglichen Stoffe durch eine kutane Impfung nachzuweisen. Sie gingen von der allbekannten v. Pirquetschen Tuberkulinreaktion aus, die man als ein spezifisches Überempfindlichkeitsphänomen bei tuberkuloseinfizierten Organismen aufzufassen hat. Einen weiteren Anhaltspunkt bot auch die Luetin- und Pallatinreaktion von Nogachi und Klausner, mittels deren Lues im tertiären Stadium durch kutane Impfung nachgewiesen werden kann. Alle diese eben genannten Reaktionen beruhen darauf, daß Stoffe kutan eingeimpft werden, die auch im Organismus des betreffenden Individuums vorhanden sind.

Sie nahmen an, daß es plazentare Stoffe sind, die in den Organismus der schwangeren Frau übergehen und stellten deshalb diese fraglichen Stoffe durch Extraktion von Plazenten dar, die sie mit Plazentin bezeichneten.

Sie führten mit den Plazentarextrakten die kutane Impfung bei Schwangeren, Nichtschwangeren und bei menstruierenden Frauen aus. Die Impfung wurde am Oberarm vorgenommen, die Nachschau nach 12, 24, 36, 48 Stunden abgehalten. Es scheint, daß nach 36 Stunden die Reaktion am deutlichsten ist. Bei positivem Ausfall der

Reaktion tritt an der Impfstelle eine entzündliche Schwellung und Rötung auf mit einer leicht braunen Verfärbung der Umgebung.

Werden die Ergebnisse zusammengefaßt, so sieht man, daß bei allen Schwangeren die Reaktion eine positive war, bei allen Nichtschwangeren war die Reaktion negativ. In einigen Fällen, die kurz vor der nächst erwarteten Periode geimpft waren, trat eine leichte Reizung der Impfstelle auf. Sie war aber im Vergleich mit schwangeren Frauen sehr schwach.

Ähnliche Versuche teilt auch Esch mit. Er verwendete bei seinen Versuchen Plazentarpreßsaft und außerdem die durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat aus dem Preßsaft gewonnene Eiweißstoffe, die er analog den Fällungsverhältnissen von Globulin und Albumin im Blutserum kurzweg als Globulin- und Albuminfraktion bezeichnet.

Sowohl den Plazentarpreßsaft wie auch die Globulin- und Albuminfraktion injizierte er bei 16 Graviden und ebensovielen nichtgraviden Personen, und zwar in einer Menge von 0,1 ccm intrakutan. Die Nachschau wurde 1, 8, 16, 24, 36 und teilweise auch nach 48 Stunden vorgenommen. Die Versuchsergebnisse waren:

Nach einer Stunde war die primäre Quaddel ausnahmslos verschwunden. Bei den schwangeren Frauen zeigte sich dann meist nach 8, spätestens nach 16 Stunden eine mehr oder weniger intensive Rötung mit deutlich praller Schwellung in der Umgebung der Einstichstelle. Hinsichtlich der Ausdehnung wechselten diese Erscheinungen von Bohnen bis zu Kleinhandtellergröße. Sie nahmen mit wenigen Ausnahmen bis zu 24 Stunden an Dimensionen zu, um dann nach einigen Stunden bis auf eine erbsengroße Infiltration an der Einstichstelle zu verschwinden.

In 3 Fällen traten die Rötung und Schwellung einige Stunden, nachdem sie nach 24 Stunden verschwunden waren, nochmals vorübergehend auf.

Die Kontrollversuche bei den Nichtgraviden ergaben im allgemeinen gleichartige Erscheinungen, nur waren sie mit Ausnahme von 4 Fällen entschieden weniger ausgeprägt und sie bildeten sich in kürzester Zeit zurück. Diese 4 Ausnahmefälle reagierten ebenso stark wie 5 schwangere Frauen, die im Vergleich mit anderen Graviden auffallend geringere Erscheinungen aufwiesen.

Den graduellen Unterschied in seinen Versuchen glaubt Esch dadurch bedingt, daß in der Schwangerschaft eine vasomotorische Labilität besteht. Aber eine Überempfindlichkeit der graviden Frauen gegen Plazentarextrakt ist nach Esch mit dieser Methode nicht feststellbar.

Eine weitere Möglichkeit, die Funktionsabänderung der Haut während der Menses und Gravidität, wenn auch nur in einem kleinen Abschnitt experimentell zu erfassen, erscheint in der Prüfung der Resorptionsfähigkeit der Haut gegeben.

So hat Schultz-Rhonhof auf Grund seiner Versuche über die Resorptionsfähigkeit der Haut für Jod den Beweis erbracht, daß

die Resorptionsfähigkeit während dieser Phasen eine veränderte ist. Verwendet wurde eine 25%ige Lanolin-Vaselin-Jothionsalbe, die auf die Beugeseite beider Unterarme appliziert wurde. 10 Minuten später und dann in Abständen von 5 Minuten wurde der Speichel auf Jod untersucht und das Erstauftreten einer positiven Jodprobe notiert. Der Nachweis des Jods im Speichel erfolgte mittels Stärkepapier und rauchender Salpetersäure.

Es ergab sich, daß zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren keine wesentlichen Unterschiede in der Resorptionsfähigkeit der Haut bestehen, dagegen deutliche zwischen Graviden und Wöchnerinnen und zwischen menstruierenden und nichtmenstruierenden Frauen. Die Verzögerungsbreite beträgt bei beiden Versuchsreihen durchschnittlich ca. 15—20 Minuten, und zwar bei der ersten Gruppe zu Ungunsten der Wöchnerinnen und bei der zweiten zu Ungunsten der menstruierenden Frauen.

Die Untersuchungen von Schultze-Rhonhof haben gezeigt, daß die Haut in der Tat unter dem Einfluß der Genitalfunktion eine Funktionsumstimmung im Sinne der abgeänderten Resorptionsfähigkeit für Jod erfährt. Die Ursache des Resorptionsverzuges, dessen Entstehungsmechanismus vorerst nicht klar zu erkennen ist, dürfte im wesentlichen in dem Hautorgan selbst zu suchen sein. Dem während der Menstruation und des Wochenbetts vermehrten Hautfett ist hierfür nur eine geringe Bedeutung zuzumessen. Nach Kritler und Rosch könnte man den Unterschied in der Resorptionsfähigkeit der Haut während des Wochenbetts und der Menstruation gegenüber dem Verhalten außerhalb dieser Zeit so erklären, daß, wie bekannt, während dieser Stadien die Haut als Ausscheidungsorgan besonders stark in Anspruch genommen ist (Perspiratio insensibilis, Menotoxine, Gestationsstoffwechselschlacken usw.), und daß infolgedessen wegen der erhöhten Dissimilation die Tätigkeit der assimilierenden Resorption beeinträchtigt und gehemmt ist.

Birke erwähnt in seiner Dissertation über die Frage der perkutanen Jodresorption ebenfalls einige Fälle, bei denen sich eine veränderte Jodresorption in Beziehung zur Genitalfunktion bringen läßt. So zeigte eine Versuchsperson, die sich in den letzten Monaten der Schwangerschaft befand, eine Resorptionsverzögerung, umgekehrt eine Frau, der vor zwei Jahren der Uterus total exstirpiert wurde, eine auffällig rasche Jodresorption.

Als letzte Methode, mittels der eine Veränderung der Hautreaktivität nachweisbar ist, glaube ich noch die Prüfung der örtlichen Entzündungsreaktion der Haut erwähnen zu können. Diese spielt als Spiegel der inneren Körperverfassung in der Medizin seit langem schon eine große Rolle. Man war bisher gewohnt, die örtliche Entzündungsreaktion nur ganz grob nach klinischen Gesichtspunkten, wie Größe, Farbe usw. zu beurteilen. Über die biologische Reaktionsqualität, d. h. über die Art der feineren, im Gewebe sich abspielenden Veränderungen war keine Klarheit vorhanden. Erst durch die Kauffmannsche Kantharidenmethode war es möglich, einen genaueren Einblick in diese Veränderungen zu bekommen.

Spiegler versuchte diese Methode in der normalen Schwangerschaft auszuprobieren. Er hielt sich bei seinen Versuchen an die Kauffmannschen Vorschriften und ging folgendermaßen vor:

Es wurden 1,5—2 qcm eines Kantharidenpflasters auf den äußeren Rand des Unterschenkels aufgeklebt, das Pflaster mit ein paar Bindetouren befestigt und 22 Stunden liegen gelassen. Während dieser Zeit hatte sich in den meisten Fällen eine Blase gebildet, deren Inhalt in einem Röhrchen aufgefangen, sofort zentrifugiert und das Sediment, das sich abgesetzt hat, auf einen Objektträger ausgestrichen. Dieser Ausstrich wurde dann nach der Kauffmannschen Methode gefärbt und zytologisch differenziert.

Das mikroskopische Bild eines solchen Blaseninhalts von einem normalen gesunden Menschen wird von den neutrophilen Leukocyten beherrscht, während die eosinophilen Zellen in ganz geringer Menge (meist 1—2 %) vorhanden sind, ebenso die lymphoiden Elemente.

Mit dieser Methode untersuchte er 70 Schwangere. Es war ein deutlicher Unterschied in der Reaktion gegenüber normalen, gesunden Menschen vorhanden. Während sich der prozentuale Anteil an lymphoiden Zellen beim normalen gesunden Menschen zwischen 3 bis 4 % bewegt, findet bei normalen gesunden Schwangeren eine deutliche Verschiebung nach der lymphoiden Seite statt. Der Durchschnittswert liegt hier bei 10,5—11,5 %, was eine Vermehrung um das 3—4fache bedeutet gegenüber dem normalen Verhalten der Reaktion.

Ob diese lymphohistiocytäre Zellreaktion schon ganz zu Beginn der Gravidität vorhanden ist, konnte Spiegler wegen Mangel an genügenden Fällen nicht einwandfrei feststellen. Bei den Fällen im 6. bis 7. Schwangerschaftsmonat liegt der Durchschnitt bei 10,5 %. Und im 9. Schwangerschaftsmonat findet er einen mittleren Wert von 10 8 % lymphoider Zellen. Die lymphoide Reaktion fehlte nur in ein paar Fällen, so daß diese vernachlässigt werden können ohne dadurch ein falsches Bild zu bekommen.

Aus den Untersuchungen kann man annehmen, daß die lympho- und histiocytäre Reaktion in fast allen Fällen von Schwangerschaft vorhanden ist. Ein Ansteigen oder Abfallen mit fortschreitender Gravidität konnte nicht beobachtet werden. Nach der Entbindung sinkt der prozentuale Anteil der lymphoiden Zellen wieder ab.

Faßt man das Ergebnis dieser Untersuchungen zusammen, so kommt man zu der Annahme, daß in der Schwangerschaft eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft des retikuloendothelialen Systems vorhanden ist. Da aber die lokalentzündliche Reaktionsfähigkeit und der Charakter derselben vom Zustand des Gesamtorganismus abhängig ist, so glaubt Spiegler durch seine Untersuchungen festgestellt zu haben, daß sich der schwangere Organismus im Zustand eines gesteigerten Abwehrschutzes befindet.

Diese Untersuchungen von Spiegler veranlaßten Hoßmann, nachzuweisen, ob sich auch die Menstruation bei gesunden und leicht-

kranken Frauen ohne Temperatursteigerung im entzündlichen Exsudat der Kantharidenblase bemerkbar macht.

Daß es eine Änderung der Körperverfassung gibt, beweisen ja die Untersuchungen Gellers über die Schwankungen der Baktericidie des Blutes, die ergaben, daß im Prämenstruum ein deutlicher Absturz und gegen Ende der Blutung ein Ansteigen des baktericiden Index stattfindet. Weiterhin kommt es im Prämenstruum zu einer Erhöhung aller Funktionen, mit dem Einsetzen der Menses zu einem raschen Abfallen. Temperatur, Puls, Blutdruck, Blutmenge, Muskelkraft und Stoffwechsel sind erhöht. Alle diese Erscheinungen beruhen auf einer veränderten Reaktionsweise des Körpers.

Auf diese Tatsachen sich stützend, stellte Hoßmann an 15 Frauen Versuche mit der Kantharidenprobe während des menstruellen Zyklus an und kam zu folgenden Ergebnissen: Die Werte der lympho-histiocytären Elemente entsprechen bei den Untersuchten (klinisch Gesunde, Leichtkranke) den Normalwerten. Es wurden Zahlen von 2—18 % gefunden, der Mittelwert liegt bei 7 %. Bei 10 Fällen waren die lymphohistiocytären Elemente im Prämenstruum oder zu Blutungsbeginn am niedrigsten, um am Ende der Menstruation oder sofort nach ihr anzusteigen. Bei den 5 anderen Versuchen sind die Werte gerade im Prämenstruum hoch und während oder nach der Menses niedriger. Eine Ursache oder Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens läßt sich nicht finden.

Bei den 10 übereinstimmenden Fällen läßt sich die Parallele zu den Untersuchungen Gellers über die Veränderungen der Blutbaktericidie während des menstruellen Zyklus ziehen. Hier wie dort wurde ein prämenstrueller Absturz und ein Anstieg während der Menses beobachtet. Das Übereinstimmen der Ergebnisse beider Proben, die das immunbiologische Verhalten des Körpers kritisieren, spricht zweifellos dafür, daß diese kleine Schwankungen bei den Kantharidenversuchen, auch wenn sie nur in ⅔ der Fälle eindeutig waren, als durch den menstruellen Zyklus bedingte aufzufassen sind.

Da der menstruelle Zyklus bestimmt einen bedeutenden Einfluß auf das immunbiologische Gleichgewicht des weiblichen Organismus hat, so ist auch anzunehmen, daß sich in dem Ergebnis dieser Versuche sein Einfluß auf das retikuloendotheliale System wiederspiegelt.

Fasse ich alle die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so läßt sich feststellen, daß die Haut des weiblichen Organismus während des menstruellen Zyklus und der Gravidität auf die verschiedenen Reizproben hin meist eine veränderte Reaktion zeigt.

Was die Ursache der Reaktionsunterschiede betrifft, so möchte ich der Auffassung zuneigen, daß die Schwankungen während dieser Phasen durch eine Labilität des vasomotorischen Nervsensystems bedingt sind. Ich glaube annehmen zu können, daß dabei weniger die Art des angewandten Reizes von Bedeutung ist, sondern daß die Stoffe, die während dieser physiologischen Vorgänge im weiblichen Organismus kreisen, eine bestimmte Affinität zum parasympathischen

Nervensystem besitzen und somit die Ursache der Labilität der Vasomotoren bilden.

Trotz der Forschungen und Beobachtungen bewegen wir uns doch noch zum großen Teil auf dem Gebiet der Hypothese und es bleibt noch ein weites Arbeitsfeld, eine rechte Klarheit über die Beziehungen der Haut zu diesen physiologischen Vorgängen zu bekommen. Vor allen Dingen bedarf es noch einer exakten differenzierten Bestimmung der Toxine, sowie einer positiveren Kenntnis über die Natur und die chemisch biologische Wirkunsweise der von den Ovarien gebildeten Hormone.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. Moncorps für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates ergebensten Dank aus.

Literaturangabe.

Birke: Inaug.-Diss. München 1928.

Dieterich: Strahlentherapie 1928.

Ellinger: Strahlentherapie 1932 Band 44.

Engelhorn und Wintz: Münchener med. Wochenschrift 1914 Nr. 13.

Esch: Münchener med. Wochenschrift 1914 Nr. 20 S. 1115.

Freund: 6. Dermatologischer Kongreß.

Fromme: Berliner klin. Wochenschrift 1911 Nr. 12 S. 544.

Gans: Derm. Wochenschrift 1921 S. 841.

Groer und Hecht: Wiener klin. Wochenschrift 1920 S. 392.

Guthmann und Nagel: Strahlentherapie Band 48 1933.

Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Band 5 Pharmakologie.

Heilig und Hoff: Klinische Wochenschrift 1925 Band 1.

Hoosmann: Archiv für Gynäkologie Band 139 S. 45.

Jordan: Zentralblatt für Dermatologie Band 8 S. 369.

Kroicek und Lebedev: Zentralblatt f. Derm. 1933 Band 45 S. 165.

Lennartz: Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie 1921 Band 191.

Merlino Antonio: Zentralblatt f. Haut- und Geschlechtskrankheiten 1933.

Schultze-Rhonhof: Zentralblatt f. Gynäkologie 1927 S. 2427, 2522.

Spiegler: Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1928 Band 78 S. 47—53.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 20. November 1911 zu Göppingen (Württemberg) als Sohn des jetzigen Reichsbahninspektors Adolf Weigl.

Ich besuchte die Volksschule in Dillingen, Donau, kam 1922 an das dortige Gymnasium, wo ich 1931 die Reifeprüfung ablegte.

Nach 1 Semester theologischen Studiums in Erlangen studierte ich Medizin in Würzburg und München. Mein ärztl. Vorexamen bestand ich im März 1934 in Würzburg.

1936 diente ich als Freiwilliger bei der 10. Batt. des A.R. 17 Nürnberg-Fürth.

Das Ärzte-Staats- und Doktorexamen legte ich von April bis Juni 1937 in München ab.